

Дюбкова Т. П., Жерносек В. Ф.

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ  
КАК ПРОЯВЛЕНИЕ МУТАЦИИ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ СИНТЕЗ  
ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**(обзор литературы)**

Белорусский государственный университет,

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Термин *нежелательные лекарственные реакции* объединяет побочные, токсические и аллергические эффекты лекарственных средств (ЛС). Индивидуальный фармакологический ответ зависит от многих факторов — возраста ребенка, пола, особенностей питания, совместного приема лекарственных средств и др. Однако почти в 50 % случаев причиной развития нежелательных лекарственных реакций или недостаточной эффективности терапии являются генетические особенности пациента [1]. Эти особенности генотипа представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике ЛС. К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты I и II фаз биотрансформации, и гены транспортеров ЛС, участвующих в их всасывании, распределении и элиминации. Ко второй группе относятся гены, кодирующие молекулы-мишени ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы), и гены, продукты которых вовлечены в патогенез болезни [2]. Полиморфизм генов остается постоянным на протяжении всей жизни индивида. Экспрессия различных аллельных вариантов генов обуславливает синтез ферментов с измененной активностью, что может быть причиной замедления или ускорения метаболизма ЛС. Это влияет, в свою очередь, на эффективность фармакотерапии и обуславливает частоту нежелательных лекарственных реакций у детей.

В геноме человека выделено более 60 тысяч полиморфных генов, многие из которых ассоциированы с измененным фармакологическим ответом на ЛС [3]. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм генов, контролирующих синтез и функцию ферментов метаболизма ЛС, а также транспортных белков, участвующих в их всасывании и выведении из организма [4–6]. Мутации генов, кодирующих синтез ферментов метаболизма ЛС, наследуются, как правило, по аутосомно-рецессивному типу. В связи с этим дефект фермента проявляется только у гомозигот [7]. Но в большинстве случаев фармакологический ответ определяется не одним геном, а взаимодействием большого числа генов, кодируемые ферменты которых влияют на фармакодинамику и фармакокинетику ЛС. Участие многих ферментов в метаболизме ЛС может маскировать генетический дефект. Он будет явным только при условии, что продукт дефектного гена вносит главный вклад в фармакологически значимый путь метаболизма данного ЛС [8].

Выявление аллельных вариантов генов системы биотрансформации и транспортеров ЛС, определяющих фармакологический ответ при их применении, лежит в основе фармакогенетического тестирования пациентов (генотипирование). Исследование позволяет выбрать наиболее эффективный и безопасный лекарственный препарат для каждого пациента с учетом особенностей его генотипа. Тесты требуют наличия оборудования для выполнения полимеразной цепной реакции (ПЦР) [9]. Биологическим материалом для исследования является кровь или соскоб со слизистой оболочки внутренней поверхности щеки.

В педиатрической практике отчетливо прослеживаются межиндивидуальные различия фармакологического ответа при применении определенных ЛС. При введении стандартной дозы лекарства в соответствии с массой тела и возрастом ребенка концентрация его в крови через определенный промежуток времени у одних детей достигает оптимальных

значений, у других оказывается недостаточной для лечебного эффекта, у третьих — является токсической. Подобные клинические наблюдения описаны в литературе среди взрослых пациентов, принимающих один и тот же препарат в стандартной дозе [10]. Эти различия обусловлены неодинаковой скоростью метаболизма ЛС, которая зависит от активности соответствующего изофермента системы биотрансформации. Так, противосудорожный препарат фенитоин при приеме внутрь легко всасывается у детей, но с разной скоростью метаболизируется и выводится из организма. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови варьирует от 3 до 15 часов. Период полувыведения составляет 9–14 часов. В связи с неодинаковой скоростью биотрансформации и элиминации концентрация фенитоина в плазме крови у разных детей может отличаться в 20–40 раз [7].

Для большинства детей, так же как и для взрослых, характерна нормальная скорость метаболизма определенных ЛС. Таких индивидов называют «экстенсивными» метаболиторами. Они являются, как правило, гомозиготами по «дикой» аллели гена, кодирующего синтез соответствующего фермента. Все этапы фармакокинетики ЛС, включая всасывание, распределение, биотрансформацию, выведение, находятся под контролем генов. Выделяют 3 группы генетически детерминированных изменений фармакологического ответа при применении ЛС [2]:

1. Приводящие к серьезным реакциям. Согласно определению ВОЗ, к ним относятся реакции, явившиеся причиной летального исхода, инвалидизации пациента, угрожающие жизни, требующие госпитализации или вмешательства для предотвращения необратимых повреждений, вызывающие врожденные аномалии. Применение ЛС в этих случаях противопоказано. Примером является мутация гена, кодирующего синтез фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). У носителей данной мутации из-за дефицита Г-6-ФД возникает клинически выраженный гемолиз

эритроцитов при применении ЛС, обладающих окислительными свойствами (нитрофурантоин, сульфасалазин, салазосульфапиримидин, фуразолидон, аналоги витамина К и др.).

2. Приводящие к нежелательным лекарственным реакциям, не относящимся к категории серьезных. Примером является носительство «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6, приводящее к фенотипу «медленного» метаболизатора. «Медленные» метаболизаторы — индивиды со сниженной скоростью метаболизма определенных ЛС. Они являются, как правило, гомозиготами (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготами (при аутосомно-доминантном типе наследования) по «медленной» аллели гена, кодирующего синтез соответствующего фермента. Из-за мутации гена у этих детей либо отсутствует синтез фермента метаболизма определенного ЛС, либо происходит синтез фермента со сниженной активностью. В результате ЛС накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к нежелательным лекарственным реакциям, вплоть до интоксикации (таблица 1). Пациенты – «медленные» метаболизаторы требуют применения ЛС в низкой дозе. Она должна подбираться индивидуально в соответствии с генотипом ребенка.

3. Обуславливающие неэффективность или низкую эффективность ЛС. Так, например, дубликация (копии) функциональных аллелей гена CYP2D6 приводит к фенотипу «быстрого» метаболизатора. Экспрессия аллельных вариантов CYP2D6\*1 и CYP2D6\*2 является причиной повышения активности изофермента цитохрома Р-450 2D6 (CYP2D6). В результате при применении трициклических антидепрессантов отсутствует их антидепрессивное действие, при приеме ондансетрона отсутствует противорвотное действие. Следовательно, «быстрые» или «сверхактивные» метаболизаторы — индивиды с повышенной скоростью метаболизма определенных ЛС. Они являются, как правило, гомозиготами (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготами (при

аутосомно-доминантном типе наследования) по «быстрой» аллели гена, кодирующего синтез соответствующего фермента, либо несут копии функциональных аллелей (чаще). Лекарственное средство, подвергаясь быстрому метаболизму, выводится из организма и не достигает в крови концентрации, необходимой для достижения терапевтического эффекта. Такие пациенты требуют применения ЛС в высокой дозе.

Основными ферментами I фазы биотрансформации ЛС являются изоферменты цитохрома P-450. Каждый изофермент цитохрома P-450 кодируется определенным геном, причем расположены они в разных хромосомах и занимают разные локусы. В качестве примера рассмотрим генетический полиморфизм изофермента цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9). Он представляет собой белок, состоящий из 490 аминокислотных остатков. Изофермент обнаруживается через 1 месяц после рождения и сохраняет активность на протяжении всей жизни индивида. CYP2C9 — главный фермент метаболизма многих нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, пероральных сахароснижающих средств (производных сульфонилмочевины), фенитоина, непрямых антикоагулянтов (варфарина, аценокумарола) и др. [5]. Обнаружено, что носители аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 являются «медленными» метаболиторами определенных ЛС. У таких пациентов отмечается снижение активности CYP2C9, что приводит к изменению скорости биотрансформации ЛС, возрастанию их концентрация в плазме крови и развитию нежелательных лекарственных реакций [11]. При применении непрямых антикоагулянтов прогностически неблагоприятной нежелательной реакцией является чрезмерная гипокоагуляция. Стремительное развитие в Республике Беларусь детской кардиохирургической службы в последние годы обусловило увеличение числа прооперированных детей, нуждающихся в лечении непрямыми антикоагулянтами после оперативных вмешательств на сердце. Доказано,

что непрямые антикоагулянты существенно снижают риск тромбоэмболических осложнений у пациентов после протезирования клапанов. Однако применение этих препаратов сопряжено с опасностью кровотечений, которые могут быть фатальными. Одной из ведущих причин развития кровотечений является генетически детерминированное снижение скорости метаболизма не прямых антикоагулянтов под действием CYP2C9. У носителей «медленных» аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 риск кровотечений при применении варфарина и аценокумарола возрастает в 2–4 раза [12]. Для профилактики геморрагических осложнений им требуются более низкие дозы указанных препаратов по сравнению со стандартными. В настоящее время разработан ряд алгоритмов выбора начальной дозы варфарина у взрослых пациентов в зависимости от особенностей генотипа [13–15]. В сети Интернет на сайте [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org) представлен калькулятор расчета начальной дозы варфарина [16].

У носителей «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C9 часто отмечаются нежелательные лекарственные реакции при применении пероральных гипогликемических средств — производных сульфонилмочевины. Причиной является замедление метаболизма ЛС, проявляющееся снижением их клиренса и возрастанием риска гипогликемии. Особую опасность представляет падение уровня глюкозы в крови в ночные часы. Актуальность данной проблемы в педиатрической практике обусловлена ростом распространенности среди детей и подростков Республики Беларусь сахарного диабета II типа [17]. Для повышения безопасности терапии пациентам — «медленным» метаболизаторам по CYP2C9, имеющим генотип CYP2C9\*1/\*2 или CYP2C9\*1/\*3, рекомендуется назначать меньшую дозу перорального гипогликемического средства либо выбирать препарат, в метаболизме которого не принимает участие CYP2C9 [2]. Индивидуальная доза ЛС подбирается под контролем

уровня гликемии и может значительно отличаться от официально рекомендуемых доз.

Система цитохрома P-450 осуществляет также метаболизм ингибиторов протонного насоса. Такие его изоформы, как CYP2C19 и CYP3A4 являются самыми важными в процессе биотрансформации этих ЛС [18]. Активность обоих изоферментов цитохрома P-450 зависит от экспрессии генов, кодирующих их структуру. При применении обычных доз омепразола, лансопразола и рабепразола обнаружено более выраженное подавление желудочной секреции у носителей «медленных» аллельных вариантов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3. Для достижения терапевтического эффекта им требуются меньшие дозы ингибиторов протонного насоса, чем рекомендуемые в инструкциях и стандартах терапии. Следует подчеркнуть, что зависимость между частотой нежелательных лекарственных реакций и генотипом CYP2C19 не установлена.

Изофермент цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6) также обладает генетическим полиморфизмом. Исследования показали, что «медленные» метаболизаторы по CYP2D6 являются носителями функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6. Результатом мутаций является отсутствие синтеза CYP2D6 (аллельный вариант CYP2D6\*5), синтез неактивного белка (аллели CYP2D6\*3, CYP2D6\*4 и др.) или синтез дефектного белка со сниженной ферментативной активностью (аллели CYP2D6\*9, CYP2D6\*10 и др.). Это обуславливает большую частоту нежелательных лекарственных реакций при применении ЛС, метаболизируемых CYP2D6 [19]. В настоящее время для подбора индивидуальной дозы трициклических антидепрессантов и нейролептиков в клинической практике используют фармакогенетическое тестирование, целью которого является определение функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6.

В последние годы активно изучается влияние полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику и фармакодинамику  $\beta$ -адреноблокаторов. Эта группа ЛС отличается высокой эффективностью при тахикардиях, артериальной гипертензии и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы у взрослых, детей и подростков. Однако в клинической практике нередко приходится сталкиваться с нежелательными лекарственными реакциями при применении  $\beta$ -адреноблокаторов. Причиной является генетически детерминированное снижение скорости биотрансформации ЛС из-за низкой активности CYP2D6. Обнаружено, что у носителей аллельных вариантов CYP2D6\*4, CYP2D6\*10, CYP2D6\*14 отмечаются более высокие значения максимальной концентрации метопролола в плазме крови и регистрируются более низкие значения его клиренса [20]. Российскими учеными Д.А. Сычевым и соавт. [2] предложен алгоритм выбора начальной дозы метопролола в зависимости от генотипа по CYP2D6.

Выполненные с помощью ПЦР научные исследования позволили выявить несколько точечных мутаций гена бутирилхолинэстеразы (BCHE) — фермента, принимающего участие в метаболизме деполяризующего миорелаксанта суksamетония (дитилина). Препарат широко используется в анестезиологии. Однако описаны случаи длительной остановки дыхания при применении суksamетония. Продолжительность апноэ вместо ожидаемых 2–3 минут может варьировать от 30 минут до 2 часов и более. Установлено, что повышенная чувствительность к суksamетонию наблюдается только у гомозигот – носителей мутантных аллелей гена BCHE (A209G и др.). Результатом мутации является синтез бутирилхолинэстеразы со сниженной активностью, что приводит к нарушению биотрансформации суksamетония. В связи с опасностью длительного апноэ для жизни актуальным является превентивное генотипирование всех пациентов, нуждающихся в оперативных вмешательствах.



Среди ферментов II фазы биотрансформации ЛС заслуживает внимания прежде всего N-ацетилтрансфераза (NAT). Она ацетирует многие ЛС, в том числе противотуберкулезный препарат изониазид, а также сульфаниламиды (сульфасалазин, сульфадиазин и др.). Ведущую роль в реакции ацетилирования играет изофермент NAT2. Его наиболее важным свойством является генетический полиморфизм. Обнаружено, что у носителей «медленных» аллельных вариантов гена NAT2 снижена активность фермента, метаболизирующего изониазид. В связи с кумуляцией данного ЛС увеличивается частота развития нежелательных лекарственных реакций. Первые сообщения о развитии полиневритов при применении изониазида появились полвека назад. Позднее было установлено, что изониазид тормозит переход пиридоксина в активный кофермент дипиридоксаминфосфат, который необходим для синтеза миелина.

Среди транспортеров ЛС наибольшую роль играют гликопротеин-P, кодируемый геном MDR1, и транспортеры органических анионов и катионов [6, 9]. Гликопротеин-P препятствует всасыванию определенных ЛС и ускоряет их выведение из организма. Его субстратами являются сердечные гликозиды, блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, макролиды, некоторые цитостатики, антиретровирусные препараты и др. Ген MDR1, кодирующий гликопротеин-P, обладает полиморфизмом. Определяющее значение в клинической практике имеет полиморфизм C3435T. Он представляет собой замену в нуклеотидной последовательности в положении 3435 цитозинового нуклеотида на тимидиновый. У индивидов с TT-генотипом (гомозиготы) снижается экспрессия гена MDR1 в двенадцатиперстной кишке и почках. Это приводит к снижению содержания гликопротеина-P в вышеназванных органах и, как следствие, к уменьшению секреции его субстратов в желчь и мочу и замедлению выведения их из организма. В результате у пациентов с TT-генотипом возрастает риск

дигиталисной интоксикации при применении дигоксина и нежелательных лекарственных реакций при применении селективных иммунодепрессантов такролимуса и циклоспорина [21–23]. Для индивидуализации терапии и обеспечения ее безопасности рекомендуется снижать дозу субстратов гликопротеина-Р с узким терапевтическим диапазоном (дигоксин, циклоспорин, такролимус) у детей и взрослых с ТТ-генотипом.

Выявлена также ассоциация ТТ-генотипа с развитием сонливости у пациентов, получавших блокатор  $H_1$ -гистаминовых рецепторов III поколения фексофенадин в дозе 180 мг/сут. [6, 24]. Полагают, что причинами сонливости являются, во-первых, более высокие концентрации препарата в плазме крови, а во-вторых, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера в результате снижения уровня гликопротеина-Р в эндотелиоцитах при низкой экспрессии гена MDR1. Для предупреждения нежелательных реакций не рекомендуется принимать ЛС-субстраты гликопротеина-Р, побочные эффекты которых связаны с проникновением ЛС через гематоэнцефалический барьер [6].

Как видно из приведенных примеров, фармакогенетическое тестирование обеспечивает индивидуальный подход к выбору ЛС и режиму его дозирования, что уменьшает риск развития нежелательных лекарственных реакций и повышает эффективность терапии (таблица 2). Показания к фармакогенетическому тестированию сформулированы в учебном пособии Д.А. Сычева и соавт. [2]:

1. Высокий риск развития у пациента нежелательных лекарственных реакций (личный анамнез, семейные случаи, анализ родословной).
2. Перед назначением ЛС с большим спектром нежелательных лекарственных реакций.
3. Перед назначением ЛС, вызывающих нежелательные лекарственные реакции с неблагоприятным прогнозом (синдром Стивенса-

Джонсона — токсический эпидермальный некролиз, длительная остановка дыхания и др.).

4. Перед назначением ЛС с узким терапевтическим диапазоном.
5. При необходимости длительного применения ЛС.

Таким образом, внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику представляет собой реальный путь к персонализированной медицине. В настоящее время уже разработан ряд фармакогенетических тестов. В сети Интернет существует постоянно обновляемый ресурс, содержащий результаты всех проведенных фармакогенетических исследований: [www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org) [26]. Активно ведется также разработка генетических микрочипов, позволяющих выявлять одновременно целые серии мутантных аллелей, ответственных за изменение фармакологического ответа при применении лекарственных средств [9, 25, 27]. Это позволит в перспективе повысить эффективность лечения многих болезней детского возраста и избежать ряда нежелательных реакций при применении лекарственных средств у детей и подростков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сычев, Д.А. Клиническая фармакогенетика как путь к персонализированной медицине: оправданы ли надежды? / Д.А. Сычев // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — Т. 14, № 5. — С. 77–83.
2. Клиническая фармакогенетика : учеб. пособие / Д. А. Сычев [и др.]; под ред. В.Г. Кукуеса, Н.П. Бочкова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 248 с.
3. Сычев, Д.А. Клиническая фармакогенетика антиагрегантов: взгляд клинического фармаколога / Д.А. Сычев, А.В. Зятенков, В.Г. Кукуес // Российский кардиологический журнал. — 2007. — № 4 (66). — С. 92–100.
4. Середенин, С.Б. Лекции по фармакогенетике / С.Б. Середенин. — М. : Медицинское информационное агентство, 2004. — 303 с.

5. Сычев, Д.А. Клиническая фармакогенетика изофермента цитохрома Р-450 2С9 / Д.А. Сычев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — Т. 14, № 4. — С. 60–63.
6. Сычев, Д.А. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-Р, для индивидуализации фармакотерапии / Д.А. Сычев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — Т. 14, № 1. — С. 92–96.
7. Бочков, Н.П. Фармакогенетика в педиатрии / Н.П. Бочков // Педиатрия. — 2001. — № 3. — С. 4–7.
8. Ляхович, В.В. Фармакогенетика и современная медицина / В.В. Ляхович [и др.] // Вестник Российской АМН. — 2004. — № 10. — С. 40–45.
9. Кулес, В.Г. Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе / В.Г. Кулес, Д.А. Сычев, Н.А. Гасанов // Клиническая медицина. — 2007. — № 2. — С. 58–63.
10. Evans, W.E. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response / W.E. Evans, J.A. Johnson // Ann. Rev. Genomics Hum. Genet. — 2001. — Vol. 2. — P. 9–39.
11. Rettie, A. Clinical and toxicological relevance of CYP2C9: drug-drug interactions and pharmacogenetics / A. Rettie, J. Jones // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 2005. — Vol. 45. — P. 477–494.
12. Kamali, F. Contribution of age, body size, and CYP2C9 genotype to anticoagulant response to warfarin / F. Kamali [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 75, Is. 3. — P. 204–212.
13. You, J.H. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy — a decision analysis / J.H. You [et al.] // Thromb. Haemost. — 2004. — Vol. 92, № 3. — P. 590–597.
14. Сычев, Д.А. Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров для персонализации фармакотерапии в

кардиологии (российский опыт): фармакогенетические исследования CYP2C9 / Д.А. Сычев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2007. — Т. 16, № 3. — С. 44–48.

15. Voora, D. Prospective dosing of warfarin based on cytochrome P-450 2C9 genotype / D. Voora [et al.] // *Thromb. Haematol.* — 2006. — Vol. 77, № 6. — P. 700 — 705.

16. Gage, B.F. Pharmacogenetics-Based Coumarin Therapy / B.F. Gage // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* — 2006. — P. 467–473.

17. Солнцева, А.В. Современные подходы к коррекции гипергликемии и инсулинорезистентности у детей с сахарным диабетом II типа / А.В. Солнцева // *Медицинские новости.* — 2008. — № 14. — С. 87–91.

18. Исаков, В.А. Фармакогеномика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.А. Исаков // *Вестник Российской АМН.* — 2005. — № 6. — С. 33–36.

19. Rau, T. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants a pilot study / T. Rau [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 75. — P. 386–393.

20. Nozawa, T. Influence of CYP2D6 genotype on metoprolol plasma concentration and beta-adrenergic inhibition during long-term treatment: a comparison with bisoprolol / T. Nozawa [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 56, № 5. — P. 713–720.

21. Hoffmeyer, S. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo / S. Hoffmeyer [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97, № 7. — P. 3473–3478.

22. Bonhomme-Faivre, L. MDR1 C3435T polymorphism influences cyclosporine a dose requirement in liver-transplant recipients / L. Bonhomme-Faivre [et al.] // *Transplantation.* — 2004. — Vol. 78, № 3. — P. 21–25.

23. Zheng, H. Tacrolimus dosing in pediatric heart transplant patients is related to CYP3A5 and MDR1 gene polymorphisms / H. Zheng [et al.] // *Am. J. Transplantation*. — 2003. — Vol. 3, № 4. — P. 477–483.
24. Yi, S. A variant 2677A allele of the MDR1 gene affects fexofenadine disposition / S. Yi [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.*—2004 — Vol. 76, № 5. — P. 418–427.
25. Сычев, Д.А. Проблемы внедрения фармакогенетики в реальную клиническую практику / Д.А. Сычев, М.И. Савельева, В.Г. Кулес // *Медицинская генетика*. — 2008. — № 11. — С. 21–27.
26. Thorn, C.F. PharmGKB: The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base / C.F. Thorn, T.E. Klein, R.B. Altman // *Methods Mol. Biol.* — 2005. — Vol. 311. — P. 179–192.
27. Von Ahsen, N. Chip-based genotyping: translation of pharmacogenetic research to clinical practice / von N. Ahsen, M. Oellerich // *Clin. Chem.* — 2007. — Vol. 53, № 7. — P. 1186–1187.

Таблица 1 — Ассоциации между носительством аллельных вариантов некоторых генов системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств и неблагоприятным фармакологическим ответом [2, 9]

<i>Ген</i>	<i>Аллельные варианты</i>	<i>Изменение активности фермента</i>	<i>Лекарственное средство</i>	<i>Изменение фармакологического ответа</i>
<b>Гены, кодирующие ферменты I фазы биотрансформации</b>				
CYP2D6	«Медленные» аллельные варианты: CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6* 41	Снижение активности изофермента цитохрома Р-450 2D6 (CYP2D6)	Метоклопрамид  Метопролол  Блокаторы Н <sub>1</sub> -рецепторов Трамадол  Тимолол (внутриглазное применение)	Экстрапирамидные расстройства Бронхоспазм, гипотония, брадикардия, АВ- блокада, асистолия Сонливость  Недостаточное анальгетическое действие Системные нежелательные реакции: брадикардия, гипотензия, АВ-блокада
CYP2C9	«Медленные» аллельные варианты: CYP2C9*2, CYP2C9*3	Снижение активности изофермента цитохрома Р-450 2C9 (CYP2C9)	Непрямые антикоагулянты Нестероидные противовоспалительные средства Пероральные гипогликемические ЛС	Кровотечения  Желудочно-кишечные кровотечения  Гипогликемия

Продолжение таблицы 1

CYP2C19	«Медленные» аллельные варианты: CYP2C19*2, CYP2C19*3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2C19 (CYP2C19)	Ингибиторы протонного насоса	Усиление антисекреторного действия
CYP2B6	«Медленные» аллельные варианты: CYP2B6*5, CYP2B6*6	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2B6 (CYP2B6)	Циклофосфамид	Нефротоксичность
CYP3A5	«Медленный» аллельный вариант CYP3A5*3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 3A5 (CYP3A5)	Фентанил	Инттоксикация при применении
CYP3A5	«Медленный» аллельный вариант CYP3A5*3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 3A5 (CYP3A5)	Кетоконазол	Удлинение интервала Q-T на ЭКГ
DPDG	Asp971Ala, Cys24Arg, Arg886His	Снижение активности дигидропиримидиндигидрогеназы (DPDG)	5-фторурацил	Нейротоксичность, кардиотоксичность
BCHE	«Медленные» аллельные варианты: A209G и некоторые другие аллельные варианты	Снижение активности бутирилхолинэстеразы (BCHE)	Суксаметоний (дитилин)	Длительная остановка дыхания



<b>Гены, кодирующие ферменты II фазы биотрансформации</b>				
NAT2	«Медленные» аллельные варианты: NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7, NAT2*14 и др. (всего более 20)	Снижение активности изофермента ацетилтрансферазы 2 (NAT2)	Изониазид Сульфасалазин Прокаионамид	Полиневриты Диспепсия Волчаночноподобный синдром
TPMT	«Медленные» аллельные варианты: TPMT*2, TPMT*3, TPMT*8	Снижение активности тиопуринометилтрансферазы (TPMT)	6-меркаптопурин, азатиоприн	Миелотоксичность
GSTM1	Нулевые аллели	Снижение активности глутатионтрансферазы (GSTM1)	Троглитазон	Гепатотоксичность
<b>Гены, кодирующие транспортеры лекарственных средств</b>				
MDR1	C3435T, G2677T, G2677A, C1236T	Снижение активности гликопротеина-P	Дигоксин  Лоперамид Циклоспорин  Ингибиторы протонного насоса  Блокаторы медленных кальциевых каналов	Гликозидная интоксикация Сужение зрачка Нефротоксичность, нейротоксичность Усиление антисекреторного действия Гиперплазия десен

--	--	--	--	--

Таблица 2 — Некоторые фармакогенетические тесты, используемые в клинической практике для индивидуализации фармакотерапии [25]

<i>Лекарственное средство</i>	<i>Показания к применению</i>	<i>Фармакогенетический тест</i>	<i>Тактика лечения</i>
Абакавир	ВИЧ-инфекция	Выявление аллеля HLA-B*5701	Для профилактики серьезных нежелательных лекарственных реакций типа В не рекомендуется применять абакавир у пациентов, являющихся носителями аллеля HLA-B*5701
Атомоксетин	Синдром гиперактивности и нарушения внимания у детей	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6	При выявлении «медленных» аллельных вариантов допускается применение атомоксетина только под контролем концентрации его в плазме крови. Не допускаются комбинации с пароксетином, флуоксетином, хинидином
Варфарин	Профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболических осложнений	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C9, генотипов по полиморфному маркеру G3627A гена VKORC1	В зависимости от результатов фармакогенетического теста разработан ряд алгоритмов выбора начальной дозы варфарина, например, алгоритм Gage (см. <a href="http://www.warfarindosing.org">www.warfarindosing.org</a> ) [16]

Продолжение таблицы 2

Карбамазепин	Эпилепсия, невралгия тройничного нерва	Выявление аллеля HLA-B*1502	Для профилактики синдрома Стивенса-Джонсона — токсического эпидермального некролиза не рекомендуется применять карбамазепин у пациентов азиатского происхождения, являющихся носителями аллеля HLA-B*1502
6-меркаптопурин	Лимфобластный и миелобластный лейкозы	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена TPMT	При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов рекомендуется назначать 6-меркаптопурин в минимальной дозе (50 мг/м <sup>2</sup> /сутки). При выявлении гомозиготного носительства не рекомендуется применять 6-меркаптопурин
Суксаметоний (дитилин)	Миорелаксация при проведении оперативных вмешательств	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена BCHE	При выявлении «медленных» аллельных вариантов не рекомендуется применять суксаметоний
Сульфасалазин	Ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена NAT2	При выявлении «медленных» аллельных вариантов поддерживающая доза сульфасалазина не должна превышать 1,5 г/сутки